

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 101/04

⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 101/06

C 07 C 101/08

A 61 K 31/28

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 29 16 144 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 29 16 144

⑫

Aktenzeichen:

P 29 16 144.2

⑬

Anmeldetag:

20. 4. 79

⑭

Offenlegungstag:

31. 10. 79

⑮

Unionspriorität:

⑮ ⑯ ⑰

20. 4. 78 Großbritannien 15659-78

26. 5. 78 Großbritannien 22967-78

⑱

Bezeichnung:

Stoffzusammensetzung mit Platin

⑲

Anmelder:

Johnson, Matthey & Co., Ltd., London

⑳

Vertreter:

Walter, H., Pat.-Anw., 8000 München

㉑

Erfinder:

Hydes, Paul Cedric, Caversham Park Village;
Watkins, David Malcolm, Tilehurst; Reading,
Berkshire (Großbritannien)

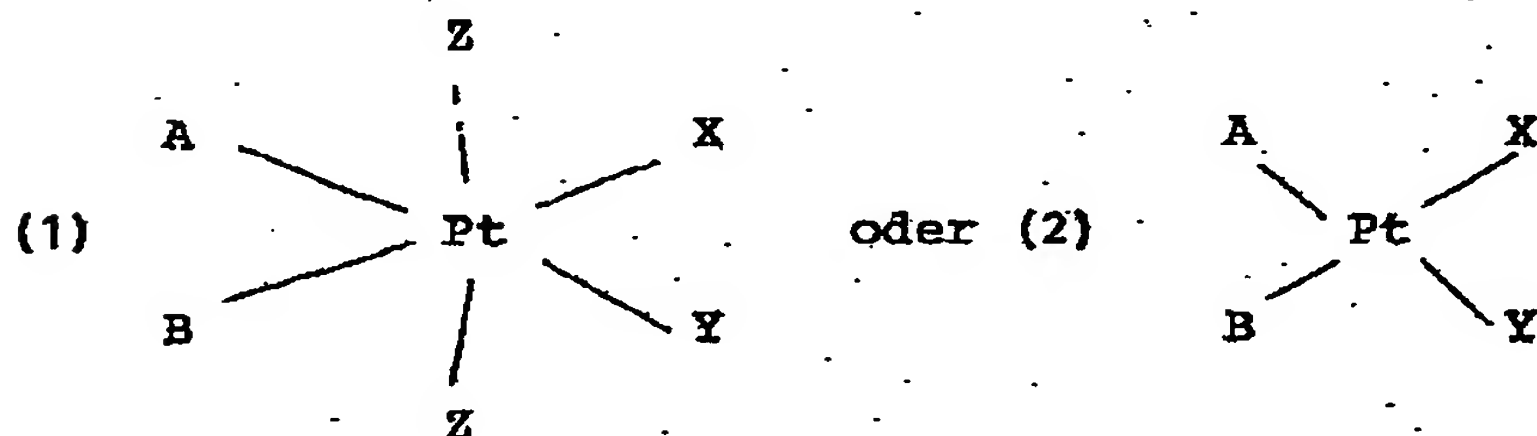
DE 29 16 144 A 1

Anmelder: JOHNSON, MATTHEY & CO., LIMITED,
43 Hatton Garden, London, EC1N 8EE, England

Titel: Stoffzusammensetzung mit Platin

P a t e n t a n s p r ü c h e

- (1.) Stoffzusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine cis-angeordnete Platinkomplexverbindung enthält, die die Strukturformel hat:



worin X und Y die gleichen oder unterschiedliche Liganden sind, die ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Halogen-, Pseudohalogen-, Sulfat-, Phosphat-, Nitrat-, Carboxylat-, substituierte Carboxylatresten und Wasser, und A und B die gleichen oder unterschiedlichen Aminosäuren sind, die über ihre N-atome mit dem Pt verknüpft sind, und die X-gruppen vorhanden sein können oder nicht, und die, wenn sie vorhanden sind, Halogen-, Pseudohalogen- oder Hydroxylgruppen sind.

2. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X und/oder Y durch Carboxylat oder substituierte Carboxylatgruppen dargestellt ist mit der allgemeinen Formel:

$C_n R_{2n+1} CO_2H$ worin n eine ganze Zahl zwischen 1 und einschließlich 9 ist und die R-gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerad- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-, Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Formyl-, Nitro-, Amido-, Aminoresten und Salzen der Sulfonsäuren.

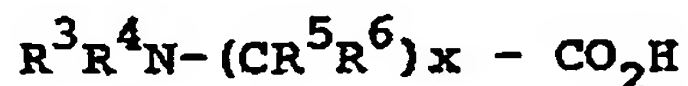
3. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß 2 R-gruppen durch ein doppelt gebundenes Sauerstoff- oder Schwefelatom dargestellt sind.
4. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X und Y beide Carboxylatgruppen sind und zusammen einen zweizähligen Dicarboxylatliganden umschließen.
5. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X und Y Oxalatliganden

sind mit der allgemeinen Formel



worin n^1 eine ganze Zahl zwischen 2 und 6 ist, R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: H, niederen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Alkoxy-, OH- Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert)gruppen, oder die mit dem Kohlenstoffatom verknüpft sind, um eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl- oder Arylgruppe oder deren substituierte Derivate zu bilden, und y und z entweder 0 oder 1 sind solange wie $(y + z)$ gleich 1 oder 2 ist.

6. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicarboxylatliganden substituiert oder nicht substituiert sind und aus der Gruppe stammen, die aus Succinat-, Glutarat- (Pentandioat-), Adipat- (Hexandioat-), Pimelat- (Heptandioat-), Malat- (cis Butendioat-) und Phthalat- (o-Benzendicarboxylat-) Liganden besteht.
7. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure, die dazu verwendet wird, einen Komplex mit dem Platin zu bilden, die allgemeine Formel hat



worin x 1, 2 oder 3 ist und die R-gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerad- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen, Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Formyl-, Amido-, Amino-, Alkoxy-, Aryloxy-, Sulfonsäureresten oder -Salzen und Carboxylsäureresten, -Ethern oder -Salzen, oder wo zwei R-gruppen zusammen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können.

8. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der $R^3 - R^6$ Gruppen Carboxylat oder ein Derivat davon ist mit der allgemeinen Formel:



worin m eine ganze Zahl zwischen 1 und einschließlich 9 ist und die R-gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerad- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, und Cycloalkenyl-, Halogen-, Pseudohalogen (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Formyl-, Nitro-, Amido-, Aminogruppen und Salzen der Sulfonsäuren.

2916144

9. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure aus der Gruppe stammt, die aus Glycin ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), Alanin ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Valin ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Phenylalanin ($\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Asparaginsäure ($\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$), Asparagin ($\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$) und Cystein ($\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$) besteht.
10. Stoffzusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Zusammenhang mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

J 21 P 202
19.4.79

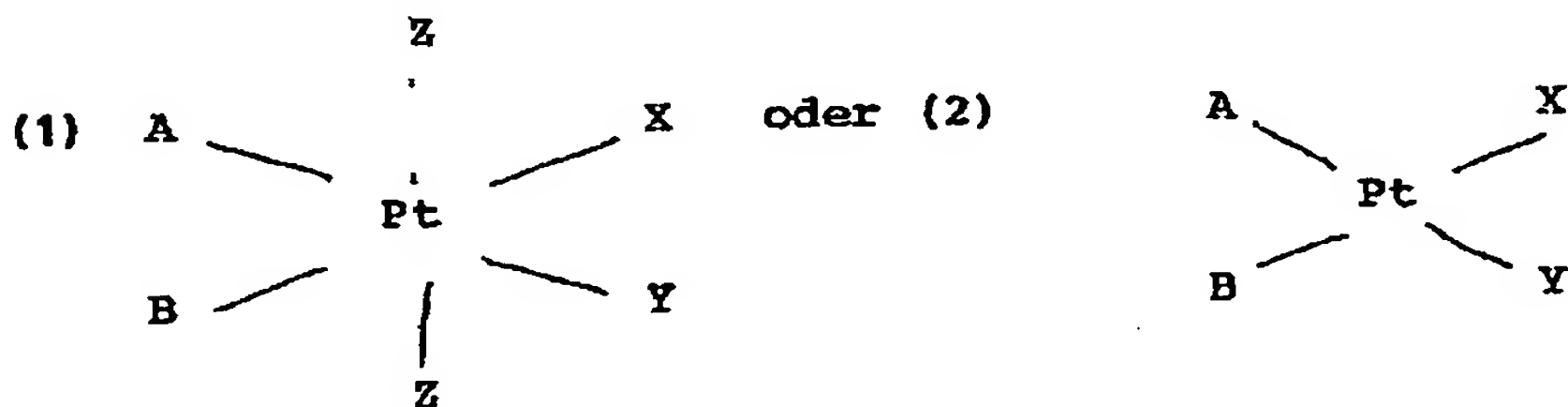
- 6 -

909844/0905

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung bezieht sich auf Platin-Komplexverbindungen, auf pharmazeutische Stoffzusammensetzungen, die sie enthalten, und auf ihre Verwendung bei der Behandlung von bösartigen Tumoren oder bösartigen Neoplasmen.

Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung enthält eine entsprechende Stoffzusammensetzung eine cis-angeordnete Verbindung von Platin mit der Struktur:

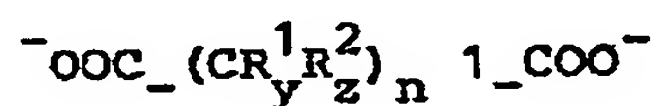


worin X und Y die gleichen oder unterschiedliche Liganden sind, die ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Halogen, Pseudohalogen, Sulfat, Phosphat, Nitrat, Carboxylat, substituiertem Carboxylat und Wasser, und A und B gleiche oder unterschiedliche Aminosäuren sind, die dem Platin über ihre N-atome zugeordnet sind, und die Z-gruppen vorhanden sein können oder nicht, und, wenn sie vorhanden sind, Halogen-,

Pseudohalogen- oder Hydroxylgruppen sind. Bei Phosphat sind beide H_2PO_4^- und HPO_4^{2-} gemeint.

Wo X und/oder Y durch Carboxylat oder substituiertes Carboxylat dargestellt ist, deren allgemeine Formel $\text{C}_n\text{R}_{2n+1}\text{CO}_2\text{H}$ ist, soll n eine ganze Zahl zwischen 1 und einschließlich 9 sein und die R-gruppen gleich oder unterschiedlich und ausgewählt sein aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierte oder nicht substituierte gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-, Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Formyl-, Nitro-, Amido-, Aminogruppen und Salzen von Sulfonsäuren. Die obenstehende Definition soll auch Sauerstoff und Schwefel einschließen, so daß ein doppelt gebundenes Sauerstoff- oder Schwefelatom zwei R-gruppen ersetzt.

Wo X und Y beide Carboxylate sind, können sie zusammen einen zweizähnigen Dicarboxylatliganden umfassen, z.B. Oxalat und Liganden mit der allgemeinen Formel



worin n^1 eine ganze Zahl zwischen 2 und 6 ist, R^1 und R^2 gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: H, niedere Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-,

Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Alkoxy-, OH-, Halogen-, Pseudohalogen (wie nachfolgend definiert), oder mit den Kohlenstoffatomen verknüpft sind, um eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl- oder Arylgruppe und deren substituierte Derivate zu bilden, und y und z entweder 0 oder 1 sind, so lange wie (y + z) gleich 1 oder 2 ist.

Passende Dicarboxylatliganden sind die Succinat-, Glutarat- (Pentandioat-), Adipat- (Hexandioat-), Pimelat- (Heptandioat-), Malat- (cis-Butendioat-) und Phthalat- (o-Benzendicarboxylat-) Liganden, und diese können entweder substituiert oder nicht substituiert sein.

Die Aminosäure hat die allgemeine Formel:



worin x 1, 2 oder 3 ist und die R-gruppen gleich oder unterschiedlich sind und ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierte oder nicht substituierte gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen, Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Formyl-, Amido-, Amino-, Alkoxy-, Aryloxyresten, Sulfonsäureresten oder -salzen und Carbonsäureresten, -Ethern oder -Salzen, oder wo zwei R-gruppen zusammen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sind.

Wo eine oder mehrere der $R^3 - R^6$ -gruppen Carboxylatreste oder deren Derivate sind, wie Ester, deren allgemeine Formel $C_m R^7_{2m+1} CO_2^-$ ist, kann es ein substituierter Carboxylatrest sein, so daß m eine ganze Zahl zwischen 1 und einschließlich 9 ist, und die R^7 -gruppen können gleich oder unterschiedlich sein und ausgewählt sein aus folgenden Verbindungen: Wasserstoff, substituierten oder nicht substituierten gerad- oder verzweigt-kettigen Alkyl-, Aryl-, Alkaryl-, Aralkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenyl-, Halogen-, Pseudohalogen- (wie nachfolgend definiert), Hydroxyl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Formyl-, Nitro-, Amido-, Aminoresten und Salzen der Sulfonsäuren. Die obenstehende Definition soll auch Sauerstoff und Schwefel einschließen, so daß ein doppelt gebundenes Sauerstoff- oder Schwefelatom zwei R^7 -gruppen ersetzt.

Beispiele für einzelne Aminosäuren, die verwendet werden können, um einen Komplex mit dem Platin gemäß der Erfindung zu bilden, sind Glyzin ($NH_2CH_2CO_2H$), Alanin ($CH_3CH(NH_2)CO_2H$), Valin ($(CH_3)_2CHCH(NH_2)CO_2H$), Phenylalanin ($PhCH_2CH(NH_2)CO_2H$), Asparaginsäure ($HO_2CCH_2CH(NH_2)CO_2H$), Asparagin ($NH_2COCH_2CH(NH_2)CO_2H$) und Cystein ($HSCH_2CH(NH_2)CO_2H$).

Der Ausdruck "Pseudohalogen" in dieser Spezifikation hat die Bedeutung, die auf S. 560 von "Advanced Inorganic Chemistry" von Cotton und Wilkinson, Interscience Publishers, 1966

angegeben ist als "ein Molekül, das aus mehr als zwei elektronegativen Atomen besteht, die in freiem Zustand den Halogenen ähneln; diese Pseudohalogene bilden Anionen, die den Halogenidionen im Verhalten ähneln". Beispiele für passende Pseudohalogene sind Cyanid, Cyanat, Thiocyanat und Azid.

Man fand heraus, daß Verbindungen der vorliegenden Erfindung aktiv wirksam gegen Krebs, bösartige Tumoren oder bösartige Neoplasmen sind. Normalerweise wird die Verbindung in Zusammenhang mit einem pharmazeutisch dafür annehmbaren Träger verwendet. Demgemäß sieht die Erfindung, in einem zweiten Aspekt, eine pharmazeutische Stoffzusammensetzung vor, die eine Verbindung gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung enthält und einen pharmazeutisch für besagte Verbindung annehmbaren Träger; diese Stoffzusammensetzungen können so formuliert werden, daß sie geeignet sind z.B. für parenterale oder orale Anwendung bei Tieren, die von bösartigen Tumoren oder Neoplasmen befallen sind.

Präparative Einzelheiten von Platinkomplexen gemäß der Erfindung sollen nun an Hand von Beispielen beschrieben werden.

1. cis-Dichloro-(Glycin)-Platin (II)

Darstellung von cis- $\text{PtCl}_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2$

$\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ (50 g) in 200 ml heißem Wasser wurde mit Aktivkohle

versetzt und heiß durch ein vorgeheiztes Sinterfilter in Glyzin (53,52 g) und KOH (40 g) (6 Val) in 100 ml warmem Wasser filtriert. Die Lösung wurde in ein Becherglas überführt und auf einer Heizplatte 20 Minuten lang erhitzt, um die Lösung zu entfärben. Die Lösung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und heftig gerührt, während langsam konzentrierte HCl (30 ml) zugegeben wurde. Der ausgefällte weiße Komplex $\left[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2 - (\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2 \right]$ wurde durch ein Sinterfilter mit der Porenweite 3 abfiltriert, reichlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Der weiße Feststoff wurde in 250 ml Wasser bei 80°C 3 Stunden lang suspendiert, die abgekühlte Lösung durch ein Sinterfilter mit der Porenweite 3 filtriert und das Produkt mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute = 29,90 g (73 %).

cis- $\left[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2 \right]$ (12 g) wurde mit konzentrierter HCl (60 ml) in der Kälte behandelt und die Mischung gerührt und 10 Minuten lang auf 50°C erhitzt. Die Mischung, die den gelben Dichlorokomplex enthielt, wurde in Eis gekühlt und durch ein Sinterfilter mit der Porenweite 3 filtriert. Das Produkt wurde mit kalter konzentrierter HCl, Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute = 11,7 g (81 %).

2916144

Probe

	<u>Pt</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>Cl</u>
errechnete % für	46.89	11.54	2.43	6.73	15.38	17.04
cis- $\left[\text{PtCl}_2 \right.$ $\left. (\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2 \right]$						
gefundene %	-	11.36	1.89	6.60	-	-

2. cis-Dichlorobis (Alanin) Platin II

Darstellung von cis- $\left[\text{PtCl}_2 (\text{anH})_2 \right]$ (2)

wobei an = $\text{NH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^-$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{CH}_3$

Eine Lösung von $\text{K}_2 \left[\text{PtCl}_4 \right]$ (50 g) in heißem Wasser (250 ml) wurde zu Alanin (42,34 g) und Kaliumhydroxid (26,68 g) in heißem Wasser (75 ml) gegeben und die resultierende Lösung auf einer Heizplatte erhitzt, bis sie blassgelb geworden war (fast 1 Stunde lang). Dann wurde tropfenweise konzentrierte HCl zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf annähernd 3 zu bringen, und die Lösung auf einer Heizplatte 4 Stunden lang auf ein Volumen von 325 ml temperiert. Der weiße Niederschlag aus der abgekühlten Lösung wurde durch ein Sinterfilter mit der Porenweite 3 abfiltriert, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum bis 60° C getrocknet.

Ausbeute = 8,8 g (20 %).

J 21 P 202
19.4.79

909844/0905

2916144

Weitere Kristalle von cis- $[\text{Pt}(\text{an})_2]$ wurden durch Eindampfen der Mutterflüssigkeit auf 225 ml erhalten, dem ein Abkühlen auf Raumtemperatur folgte.

cis- $[\text{Pt}(\text{an})_2]$ (4,0 g) wurde auf einer Heizplatte auf annähernd 60° C 1 Minute lang mit konzentrierter HCl (10 ml) erwärmt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und auf ein Sinterfilter mit der Porenweite 3 überführt mit einem minimalen Anteil von kalter konzentrierter HCl. Das gelbe Produkt wurde trocken gesaugt, dann reichlich mit Äther gewaschen und schließlich im Vakuum bei 60° C getrocknet.

Ausbeute = 3,04 g (64 %)

Probe:

	<u>Pt</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>Cl</u>
errechnete % für	43,93	16.21	3.17	6.30	14.41	15.96
cis-PtCl ₂ (NH ₂ CH (CH ₃)COOH) ₂						
gefundene %	-	16.09	2.99	6.48	-	-

Zusammenfassend kann die Erfindung nochmals wie folgt erläutert werden.

Die Erfindung bezieht sich auf Platinkomplexverbindungen, auf pharmazeutische Stoffzusammensetzungen, die sie enthalten,

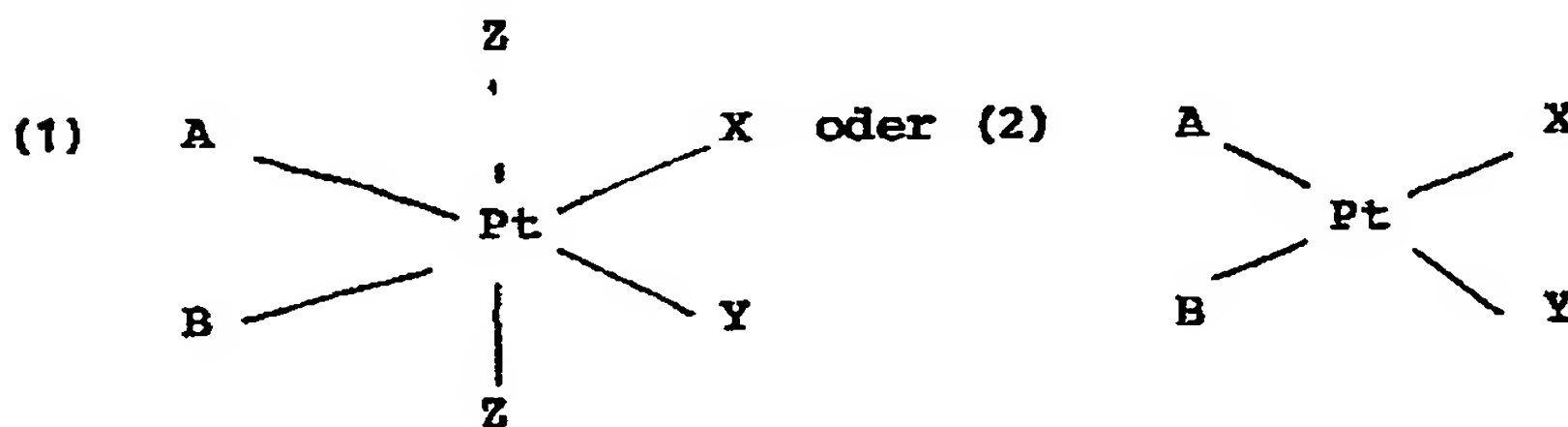
J 21 P 202
19.4.79

- 14 -

909844/0905

und auf ihre Verwendung bei der Behandlung von bösartigen Tumoren oder bösartigen Neoplasmen.

Im einzelnen beschreibt die Erfindung eine entsprechende Stoffzusammensetzung, die eine cis-angeordnete Platinkomplexverbindung mit der Strukturformel enthält:



worin X und Y gleiche oder unterschiedliche Liganden sind, die ausgewählt sind aus folgenden Verbindungen: Halogen-, Pseudohalogen-, Sulfat-, Phosphat-, Nitrat-, Carboxylat-, substituierten Carboxylatresten und Wasser, und A und B gleiche oder unterschiedliche Aminosäuren sind, die über ihre N-atome mit dem Pt verknüpft sind, und die X-gruppen vorhanden sein können oder nicht, und die, wenn sie vorhanden sind, Halogen-, Pseudohalogen- oder Hydroxylgruppen sind.

J 21 P 202
19.4.79

909844/0905

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.